

Pengaruh Ekstrak Bawang Putih Terhadap Kadar Serum Kreatinin Tikus Hipertensi Two Kidney One Clipp

(Effect of *Allium sativum* Extract to Serum Creatinine of Two Kidney One Clipp Hypertension Rat)

Sapto Raharjo¹, Gustavita Maria Bandong², Tien³, Andi Noor Kholidha Syarif³, Agus Chahyadi⁴, Pranita Aritrina³

¹Departemen Kimia, FMIPA, Universitas Halu Oleo

²Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo

³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Halu Oleo

⁴Bioscience and Biotechnology Research Center, Bandung Institute of Technology, Bandung

Corresponding Author Email: tiensyamsuddin@yahoo.com

ABSTRACT

Background: Garlic (*Allium sativum*) has long been used both as a food and traditional medicine. Several studies have shown potential of garlic (*Allium sativum*) as an antihypertensive. In previous in vitro study found that dipeptide on garlic extract after hydrolyzed by the enzyme papain have ACE inhibitory activity. Induction of hypertension with 2 Kidney One Clip (2K1C) method causes the kidneys lose their physiological functions. *A. sativum* is expected to ameliorate kidney function. This study aimed to analyze creatinine levels in rat induced by 2K1C. **Method:** These study was an in vivo study with Pre-Post Test Only Control group Design. Before treatment, 30 subjects induced hypertension by 2K1C method. Treatment was conducted for four weeks. The recent study was conducted on 36 *Rattus norvegicus*, Wistar strain were divided into 6 groups. Measurement of creatinine was conducted by spectrophotometry method. **Result:** The results showed that there were significant differences in creatinine levels between groups ($p < 0.05$) both in the pre-test and post-test. The normal group and hypertension group did not have significant differences in creatinine pre- and post-test levels ($p > 0.05$). *A. sativum* 75mg/kgBB gave the best decrease in creatinine levels up to 1.75 mg/dL compared to the *A. sativum* 25mg/kgBB and *A. sativum* group 50 mg/kgBB. There were significant differences in creatinine levels *A. sativum* 75 mg/kgBB and captopril ($p < 0.05$). **Conclusion:** There was significant differences in creatinine levels of hypertensive rats between groups and the most effective dose was 75 mg / kg.

Keywords: *A. sativum*, hypertension, creatinine, 2K1C

ABSTRAK

Latar Belakang: Bawang putih (*Allium sativum*) telah lama digunakan, baik sebagai bahan masakan maupun sebagai obat tradisional. Beberapa studi menunjukkan potensi bawang putih (*A. sativum*) sebagai antihipertensi. Pada penelitian sebelumnya secara in vitro ditemukan bahwa dipeptida pada ekstrak bawang putih setelah dihidrolisis dengan enzim papain memiliki aktivitas inhibisi terhadap ACE. Induksi hipertensi 2 Kidney One Clip (2K1C) menyebabkan ginjal kehilangan fungsi fisiologisnya. Pemberian *A. sativum* diketahui mampu memperbaiki fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar kreatinin pada tikus yang diinduksi 2K1C. **Metode:** Penelitian ini merupakan jenis penelitian in vivo dengan menggunakan rancangan Control Group Time Series Experimental. Parameter dalam penelitian ini adalah tekanan darah. Sebelum perlakuan, subjek diinduksi hipertensi dengan metode 2K1C. Perlakuan dimulai pada minggu ke-enam setelah induksi. Perlakuan berlangsung selama empat minggu. Subjek yang digunakan dalam penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*, strain Wistar), sebanyak 36 ekor dibagi dalam 6 kelompok: normal/sehat (tidak diinduksi), hipertensi yang diberi kaptopril, hipertensi yang diberi ekstrak *A. sativum* 25mg/kgBB, hipertensi yang diberi ekstrak *A. sativum* 50mg/kgBB, hipertensi yang diberi ekstrak *A. sativum* 75mg/kgBB, dan hipertensi tanpa perlakuan. Pengukuran kreatinin dilakukan menggunakan metode spektrofotometri. **Hasil:** Analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan kadar kreatinin signifikan pada setiap kelompok ($p < 0.05$) baik pre-test maupun post-test. Kelompok normal dan hipertensi tidak memiliki perbedaan signifikan pada kadar kreatinin pre dan post-test ($p > 0.05$). Kelompok *A. sativum* 75mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar kreatinin yang sangat signifikan hingga 1.75 mg/dL dibanding kelompok *A. sativum* 25mg/kgBB and *A. sativum* group 50 mg/kgBB. Terdapat perbedaan kadar kreatinin yang signifikan antara kelompok *A. sativum* 75 mg/kgBB dan captopril ($p < 0.05$). **Simpulan:** Terdapat

perbedaan kadar kreatinin yang signifikan antar kelompok dan penurunan kadar kreatinin terbaik yaitu pada dosis 75 mg / kg.

Kata Kunci: *A.sativum*, hipertensi, kreatinin, 2K1C

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang banyak diderita di seluruh dunia. Hipertensi diperkirakan menjadi penyebab kematian sekitar 7,1 juta orang di seluruh dunia (sekitar 13% dari total kematian) (Sani, 2008) dan masih menunjukkan angka peningkatan. Hal ini dilihat dari prevalensi penderita hipertensi mencapai 1 miliar orang di dunia (WHO, 2014). Secara umum, dapat dikatakan bahwa 25-35% orang dewasa terkena hipertensi (Haghdoost dkk., 2008). Kira-kira 90-95% orang yang menderita hipertensi dikatakan menderita hipertensi primer atau hipertensi esensial yang penyebabnya tidak diketahui. Sedangkan sisanya adalah penyakit hipertensi sekunder yang diketahui penyebabnya atau akibat penyakit lain seperti stenosis arteri renalis (Guyton & Hall, 2008).

Hipertensi sering kali disebut sebagai pembunuh gelap (*silent killer*), karena termasuk penyakit yang mematikan tanpa disertai dengan gejala-gejalanya lebih dahulu sebagai peringatan bagi korbannya (Sustrani dkk., 2004). Salah satu penyebab hipertensi adalah aktivitas *angiotensin I-converting enzyme* (ACE) yang memiliki dua fungsi utama, fungsi pertama adalah sebagai katalisator angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan senyawa vasokonstriktor kuat (Zang dkk., 2000). Sedangkan fungsi ACE yang kedua adalah sebagai pengurai bradikinin, suatu senyawa non-peptida yang merupakan vasodilator kuat (Imig, 2004). Hal inilah yang menjadi salah satu dasar sintesis obat antihipertensi yang dikenal sebagai *ACE-inhibitor*. Saat ini, peptida-peptida yang berperan sebagai inhibitor ACE telah banyak diisolasi dari berbagai bahan makanan yang sebelumnya

diperlakukan secara enzimatis dengan protease, seperti kasein (Maeno dkk., 1996), gelatin ikan hiu (Kittiphattanabawon dkk., 2013), bovin dan susu (Moslehishad dkk., 2013; Nejati dkk., 2013). Peptida-peptida tersebut menunjukkan aktivitas inhibisi terhadap ACE.

Bawang putih (*Allium sativum*) telah lama dan banyak digunakan, baik sebagai bahan masakan maupun sebagai obat tradisional (Al-Qattan dkk., 2003; Sharifi dkk., 2003). Banyak studi menunjukkan potensi bawang putih (*A. sativum*) sebagai antihipertensi. Tanaman ini menunjukkan aktivitas dalam menurunkan tekanan darah pada mencit (Al-Qattan dkk., 2003; Sharifi dkk., 2003), menghambat aktivitas ACE (Suetsuna 1998; Sharifi dkk., 2003) dan uji klinis menunjukkan adanya penurunan tekanan darah pada pasien penderita hipertensi yang diberi perlakuan dengan ekstrak *A. sativum* dibandingkan dengan kontrol (Ried dkk., 2010; 2013).

Pada tahun 1998, Suetsuna melakukan penelitian yang menunjukkan beberapa dipeptida dari *A. sativum* ditemukan bertanggungjawab terhadap aktivitas penghambatan ACE baik *in vitro* maupun *in vivo*. Kandungan protein *A. sativum* yang mencapai 3-8% (Tsai dkk., 2012) dapat ditingkatkan dengan perlakuan protease seperti pada penelitian sebelumnya yang berhasil meningkatkan kadar dipeptida dari bahan makanan kaya protein (kasein, gelatin, bovin, susu) melalui fermentasi dan hidrolisis secara enzimatis (Maeno dkk., 1996; Kittiphattanabawon dkk., 2013; Moslehishad dkk., 2013; Nejati dkk., 2013).

Penelitian secara *in vitro* terhadap peningkatan jumlah peptida ekstrak bawang putih dan bioaktivitasnya terhadap ACE telah dilakukan oleh Raharjo (2013).

Hasilnya menunjukkan terjadi peningkatan jumlah dipeptida pada ekstrak bawang putih setelah hidrolisis dan memberikan aktivitas inhibisi ACE yang sangat signifikan. Hal inilah yang mendasari penelitian ini untuk dilakukannya secara *in vivo*, dengan menggunakan ekstrak bawang putih yang dihidrolisis menggunakan enzim dari *pure papain* pada tikus yang telah diinduksi hipertensi dengan metode 2K1C.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan rancangan *Control Group Time Series Experimental Design*. Uji *in vivo* dilakukan dengan metode *two-kidney-one-clip* (2K1C) *hypertensive rat* yang dikembangkan oleh Sharifi dkk. (2003) dengan hewan coba tikus putih jantan strain Wistar. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober 2014-Desember 2014 di tiga tempat, yakni di Laboratorium Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo Kendari, Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. dan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi PAU Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Subjek yang digunakan dalam penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*, strain Wistar) jantan dewasa, umur 8-10 minggu, tekanan darah normal, dan selama observasi *pretest* tidak sakit, serta aktivitas dan tingkah laku normal. Sampel penelitian yang digunakan sebanyak 36 ekor yang dipilih secara acak dan dibagi dalam 6 kelompok sesuai dengan rumus Frederer (1967).

Preparasi oligopeptida ekstrak A. sativum

Sebanyak 150 gram bawang putih segar diblender dalam 100 mL akuades. Setelah diblender, disaring dengan kain saring lalu disentrifugasi pada kecepatan 7800 rpm selama 10 menit. Supernatnya

kemudian difiltrasi menggunakan kertas whatman. Sebanyak 300 µL konsentrat yang diperoleh dipresipitasi dengan 1200 µL metanol dingin di dalam mikrotabung. Campuran kemudian disentrifugasi pada kecepatan 13000 rpm pada suhu -2°C selama 20 menit untuk mendapatkan presipitat protein. Konsentrat protein *A. sativum* kemudian dihidrolisis dengan *papain pure enzyme*. selama 24 jam suhu 40°C. Hidrolisis kemudian dihentikan melalui pemanasan 90°C selama 15 menit. Campuran kemudian disentrifus pada 5000 rpm, suhu ruang selama 10 menit. Hidrolisat ini kemudian disimpan dalam wadah plastik polietilen pada suhu -20°C hingga digunakan (Suetsuna, 1998; Kittiphattanabawon dkk., 2013). Protein *A. sativum* yang dihidrolisis dengan *papain pure enzyme* disebut sebagai peptida ekstrak *A. sativum*.

Induksi Hipertensi dengan Metode 2K1C

Sampel diadaptasikan selama 3 hari sebelum induksi hipertensi pada kondisi normal (22-25°C), 25-35% kelembaban, pertukaran siang dan malam, diberi makanan standar dan RO. Kelompok tikus perlakuan diinduksi hipertensi dengan metode 2K1C. Tikus disayat pada posisi retroperitoneal hingga arteri ginjal kiri dapat diamati (anestesi dengan menggunakan ketamin dan *xilazine* 1 mg/100g) (Sharifi dkk., 2003). Selanjutnya arteri ginjal dibersihkan dan dipasangkan klip berbentuk U dengan ukuran 0,25 mm dan sayatan tersebut kemudian dijahit dan dikembalikan ke kandang.

Perlakuan Hewan Coba

Setelah enam minggu induksi, hewan coba 2K1C dibagi dalam 5 kelompok, yakni: kelompok 2 memperoleh kaptopril secara oral dengan dosis 1 mg/kgBB/hari (Miyamori dkk., 1980), kelompok 3, 4, dan 5 diberi ekstrak *A. sativum* dengan masing-

masing dosis 25mg/kg, 50mg/kgBB, 75 mg/kgBB setiap hari, dan kelompok 6 diberi plasebo (aquades). Pada penelitian sebelumnya, dosis *A. sativum* 50mg/kgBB/hari mampu menurunkan tekanan darah tikus 2K1C (Al-Qattan dkk, 1999; Sharifi dkk, 2003). Kelompok 1 adalah kelompok yang tidak di induksi dan tidak diberi perlakuan, dan hanya memperoleh pakan dan air selama periode ini. Setelah empat minggu perlakuan, hewan coba diterminasi.

Pengukuran Tekanan Darah Sistolik

Systolic Blood Pressure (SBP) atau perubahan tekanan darah sistolik diukur dengan menggunakan alat *tailcuff* sphygmomanometer. Pengukuran dilakukan pada 3 hari sebelum dan setiap minggu setelah operasi (sebelum memulai protokol percobaan). Selama 4 minggu perlakuan, SBP diukur pada akhir dari setiap minggu.

Pengukuran Kadar Kreatinin

Kadar kreatinin serum diukur menggunakan kit kreatinin *Diasys* dengan metode kolorimetrik.

HASIL

Hewan coba yang digunakan sebagai subjek pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus novergicus*), berumur 8-10 minggu, dan berat badan (BB) 200-300 gram.

Pengukuran berat badan tiap minggu menunjukkan tidak ada pengaruh pemberian oligopeptida ekstrak *A.sativum*. Terjadi kenaikan berat badan secara normal pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Berat badan awal dan berat badan akhir pada semua kelompok tidak berbeda secara signifikan.

Tekanan darah sistolik subjek diukur setiap minggu dengan menggunakan *tail-cuff sphygmomanometer*. Pengukuran dilakukan sebelum induksi 2K1C, dan setiap minggu selama proses induksi, dan selama 4 minggu perlakuan. Tekanan darah diukur setiap akhir minggu.

Uji normalitas kadar kreatinin subjek dengan *Saphiro-Wilk* ($n < 50$) menunjukkan kelompok K3 *pretest* memiliki distribusi data yang tidak normal ($p < 0,05$), sedangkan kelompok lain baik *pretest* dan *posttest* menunjukkan adanya distribusi yang normal ($p > 0,05$) (Tabel 2 dan 3).

Tabel 1. Rerata Tekanan Darah Subjek Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Waktu pengukuran	Mean±SD					
	Normal (K1)	Htn+ Kaptopril (K2)	Htn+ <i>A.sativum</i> 25 (K3)	Htn+ <i>A.sativum</i> 50 (K4)	Htn+ <i>A.sativum</i> 75 (K5)	Hipertensi (K6)
Pre	90.4±	187.33±	191.67±	195± 3.162	193± 5.254	194.4±
perlakuan	2.074	2.16	4.179			3.782
1 minggu	91.17±	167.5±	183.67±	177.83±	170.67±	193.6±
perlakuan	2.483	3.507	3.011	3.71	2.16	2.191
2 minggu	92.67±	148±	164.17±	156.17±4.1	151± 2.449	195±
perlakuan	3.777	5.404	3.312	67		3.674
3 minggu	94.33±	137.5±	152± 4.099	142.67±	138.17±	196.6±
perlakuan	2.944	3.271		4.885	2.483	2.407
4 minggu	96.33±	127.5±	142± 3.578	132.67±	122± 3.033	196±
perlakuan	1.033	4.231		3.724		2.739

Sumber: Data primer

Tabel 2. Uji Normalitas Kadar Kreatinin *Pretest*

Kelompok (n=6)	Kadar Kreatinin (mg/dL)	p*
Normal (K1)	0.663 ± 0.040	0.292
Hipertensi + Kaptopril (K2)	3.74 ± 0.128	0.467
Hipertensi + <i>A. sativum</i> 25 (K3)	3.73 ± 0.123	0.016
Hipertensi + <i>A. sativum</i> 50 (K4)	3.68 ± 0.136	0.998
Hipertensi + <i>A. sativum</i> 75 (K5)	3.20 ± 0.131	0.506
Hipertensi (K6)	3.37 ± 0.242	0.473

Sumber: Data primer

Tabel 3. Uji Normalitas Kadar Kreatinin *Posttest*

Kelompok (n=6)	Kadar Kreatinin (mg/dL)	p*
Normal (K1)	0.76 ± 0.121	0.674
Hipertensi + Kaptopril (K2)	1.24 ± 0.086	0.374
Hipertensi + <i>A. sativum</i> 25 (K3)	3.07 ± 0.153	0.226
Hipertensi + <i>A. sativum</i> 50 (K4)	2.46 ± 0.147	0.976
Hipertensi + <i>A. sativum</i> 75 (K5)	1.75 ± 0.121	0.547
Hipertensi (K6)	3.47 ± 0.178	0.525

Sumber: Data primer

Tabel 4. Perbandingan kadar kreatinin serum *pretest* dan *posttest* setiap kelompok

Kelompok (n=6)	<i>Pretest</i>	<i>Posttest</i>	<i>p-value</i> ¹
Normal (K1)	0.663 ± 0.040	0.76 ± 0.121	0.095
Hipertensi + Kaptopril (K2)	3.74 ± 0.128	1.24 ± 0.086	0.000
Hipertensi + <i>A. sativum</i> 25 (K3)	3.73 ± 0.123	3.07 ± 0.153	0.028 ²
Hipertensi + <i>A. sativum</i> 50 (K4)	3.68 ± 0.136	2.46 ± 0.147	0.000
Hipertensi + <i>A. sativum</i> 75 (K5)	3.20 ± 0.131	1.75 ± 0.121	0.000
Hipertensi (K6)	3.37 ± 0.242	3.47 ± 0.178	0.200
<i>p-value</i>	0.000 ³	0.000 ⁴	

Ket. ¹Uji t berpasangan, p<0,05 menunjukkan hasil yang bermakna

²Uji Mann Whitney, p<0,05 menunjukkan hasil yang bermakna

³Uji Kruskal Wallis, p<0,05 menunjukkan hasil yang bermakna

⁴Uji One Way ANOVA, p<0,05 menunjukkan hasil yang bermakna

Hasil uji statistik memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan kadar kreatinin bermakna antar kelompok ($p < 0.05$) baik pada *pre-test* dan *post-test*. Kelompok normal dan kelompok hipertensi tidak memiliki perbedaan bermakna kadar kreatinin *pre-* dan *post-* test ($p > 0.05$). Terdapat perbedaan kadar kreatinin *pre* dan *post-test* yang bermakna pada kelompok kaptopril, *A. sativum* 25mg/kgBB, *A. sativum* 50 mg/kgBB, dan *A. sativum*

75mg/kgBB ($p < 0.05$). Kelompok *A. sativum* 75mg/kgBB memberikan penurunan kadar kreatinin terbaik hingga 1,75 mg/dl dibanding kelompok *A. sativum* 25mg/kgBB dan kelompok *A. sativum* 50 mg/kgBB. Terdapat perbedaan bermakna kadar kreatinin kelompok *A. sativum* 75 mg/kgBB dan kaptopril ($p < 0.05$).

PEMBAHASAN

Tekanan darah tinggi merupakan salah satu faktor pemicu stroke, penyakit jantung koroner, dan *renal vascular disease*. Kontrol hipertensi melalui pengaturan pola makan sudah menjadi poin utama kesehatan masyarakat. Metode yang biasanya digunakan untuk mengontrol tekanan darah adalah penggunaan obat jangka panjang. Obat-obatan memiliki banyak efek samping yang dapat menyebabkan timbulnya komplikasi. Oleh karenanya para ilmuwan medis dan kebanyakan pasien hipertensi lebih memilih pengobatan herbal.

Dari beberapa model eksperimental hipertensi, 2K1C yang digunakan dalam penelitian ini merupakan model utama yang dapat meningkatkan produksi angiotensin II (Sharifi *et al.*, 2003) melalui peningkatan sintesis *angiotensin converting enzyme* (ACE). Selain itu, beberapa agen vasoaktif juga diduga berperan dalam menginduksi hipertensi pada hewan 2K1C, seperti *thromboxane A₂* (TXA₂) dan prostaglandin F_{2α} (PGF₂) (Dunn, 1986; Marsden *et al.*, 1990). Pada penelitian ini, digunakan model hipertensi renovaskular 2K1C yang sama dengan model stenosis arteri renalis pada manusia.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *A. sativum* memiliki efek yang signifikan dalam menurunkan tekanan darah pada tikus hipertensi renovaskular. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya (Al-Qattan *et al.*, 1999; Sharifi *et al.*, 2003). Sama pada kelompok kaptopril, kelompok yang memperoleh *A. sativum* dosis 25mg/kgBB, 50mg/kgBB, dan 75mg/kgBB juga memiliki penurunan tekanan darah yang bermakna. Berbeda dengan kelompok hipertensi tanpa perlakuan yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rerata tekanan darah yang bermakna pada setiap pengukuran. Hal ini membuktikan bahwa *A. sativum* mampu menurunkan tekanan darah.

Efek penurunan tekanan darah pada tikus yang diinduksi hipertensi juga telah diamati oleh Sharifi *et al.* (2003). Pemberian *A. sativum* 50mg/kgBB selama 4 minggu mampu menurunkan tekanan darah hewan coba yang diinduksi 2K1C secara signifikan. Selain itu hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak *A. sativum* dapat menghambat aktivitas ACE, seperti yang teramati dalam serum dan jaringan jantung, aorta, ginjal, dan paru-paru.

Pemberian ekstrak *A. sativum* oleh Al-qattan *et al.* (2003) secara oral pada tikus yang diinduksi 2K1C hipertensi dengan dosis 50 mg/ml BB/hari selama 7 hari mampu menurunkan tekanan darah secara signifikan pada tikus yang diinduksi 2K1C. Analisis terhadap ekspresi *Na/H exchanger* (NHE) menunjukkan ekstrak *A. sativum* mampu menekan ekspresi NHE isoform1 pada tikus terinduksi hipertensi, sehingga menurunkan konsentrasi Na⁺ intraseluler dan menurunkan tekanan darah (Al-Qattan *et al.*, 2003). Selain itu ekstrak *A. sativum* juga menurunkan level *prostaglandin E-2* (PGE₂) dan *thromboxane-B2* (TxB₂) dalam serum (Al-Qattan *et al.*, 2001).

Perbandingan tekanan darah tiap kelompok menunjukkan kelompok normal (kontrol sehat) memiliki perbedaan tekanan darah yang bermakna dengan semua kelompok hipertensi yang diberi *A. sativum*. Hal ini menggambarkan bahwa meskipun pemberian *A. sativum* sampai minggu keempat mampu menurunkan tekanan darah secara signifikan, tetapi ketiga dosis *A. sativum* dalam percobaan ini masih memiliki tekanan darah yang lebih tinggi secara bermakna dibanding dengan kelompok normal. Penyebab yang mungkin adalah waktu pemberian ekstrak yang masih singkat, dosis *A. sativum* yang belum adekuat, ataupun karena tikus percobaan telah kehilangan salah satu ginjal akibat dampak induksi yang diberikan. Namun, secara klinis, pemberian *A. sativum* pada

tikus yang diinduksi 2K1C dapat menurunkan tekanan darah dari hipertensi sampai ke keadaan normal ($<145\text{mmHg}$) (Kringke, 2000).

Secara statistik, kelompok hipertensi tanpa perlakuan memiliki perbedaan tekanan darah yang bermakna dengan kelompok hipertensi yang diberi perlakuan *A. sativum* dosis 50mg/kgBB , dan *A. sativum* dosis 75mg/kgBB . Sedangkan kelompok hipertensi yang diberi perlakuan *A. sativum* 25mg/kgBB tidak memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok hipertensi ($p=0.051$), namun secara klinis *A. sativum* dosis 25mg/kgBB sudah memiliki kecenderungan untuk menurunkan tekanan darah sampai ke tingkat normal dilihat dari rerata tekanan darah pada akhir minggu perlakuan yaitu $<145\text{ mmHg}$. Hasil uji perbandingan antara ketiga dosis ekstrak *A. sativum* menunjukkan dosis yang paling efektif dalam menurunkan tekanan darah dalam penelitian ini adalah 75 mg/kgBB . Dosis 75 mg/kgBB ekstrak *A. sativum* memang sudah mampu atau ideal dalam menurunkan tekanan darah, tetapi tidak menutup kemungkinan dosis yang lebih tinggi juga akan lebih baik dari dosis yang digunakan dalam penelitian ini. Apabila tekanan darah pada kelompok hipertensi yang diberi perlakuan ekstrak *A. sativum* dosis 25 mg/kgBB , 50 mg/kgBB dan 75 mg/kgBB dibandingkan dengan kelompok yang diberi kaptopril, maka tidak ditemukan perbedaan bermakna. Artinya, efek pemberian ekstrak *A. sativum* setara dengan pemberian obat standar yang telah beredar dan sering dipakai oleh penderita hipertensi.

Kadar kreatinin merupakan parameter yang selama ini digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Pada penelitian ini tikus yang diinduksi renal hipertensi menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok yang diberi perlakuan. Semakin tinggi dosis *A. sativum* semakin besar penurunan kadar kreatinin.

Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbaikan pada fungsi ginjal. Penelitian Trejo *et al.* (2017) menunjukkan bahwa kandungan alicin mampu menurunkan kadar kreatinin serum pada tikus yang diinduksi chronic kidney disease (CKD). Namun, kelompok tikus yang diberi kaptopril memberikan penurunan kreatinin yang lebih signifikan dibanding *A. sativum* 75 mg/kgBB .

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian uji aktivitas antihipertensi oligopeptida ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) pada tikus model hipertensi simpulan yang didapatkan yaitu terdapat perbedaan bermakna pada tekanan darah tikus hipertensi yang diberi ekstrak *A. sativum* dengan tikus hipertensi yang tidak diberi perlakuan. Dosis ekstrak *A. sativum* yang memiliki efektivitas penurunan tekanan darah paling efektif adalah 75mg/kgBB . Tidak terdapat perbedaan bermakna pada aktivitas penurunan tekanan darah antara ekstrak *A. sativum* dengan obat antihipertensi kaptopril (kontrol positif).

SARAN

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan menggunakan rentang dosis yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qattan, K.K., Khan I., Alnaqeeb M.A., Ali M. 2001. Thromboxane-B₂ and Prostaglandin E-2 and hypertension in the rat 2K1C model: a possible mechanism of garlic induced hypotension, Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids 64 5-10.
- Al-Qattan, K.K., Khan I., Alnaqeeb M.A., Ali M. 2003. Mechanism of *A. sativum* (*Allium sativum*) induced reduction of hypertension in 2K-1C rats: a possible mediation of Na/H exchanger isoform-1.

- Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 69(4): 217-222.
- Frederer, WT. 1967. *Experimental Design Theory and Application*. Oxford & IBH Publishing Company.
- Guyton, AC., Hall, JE. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* (Textbook of Medical Physiology). 11th Edition. Jakarta: EGC Medical Publisher.
- Haghdoust, A.A., Sadeghirad, B. and Rezazadehkermani, M. 2008. "Epidemiology and heterogeneity of hypertension in Iran: a systematic review," *Archives of Iranian Medicine*, vol. 11, no. 4, pp. 444-452.
- Imig, JD. March 2004. "ACE Inhibition and Bradykinin-Mediated Renal Vascular Responses: EDHF Involvement". *Hypertension* 43 (3): 533-5.
- Kittiphattanabawon, P., Benjakul, S., Visessanguan, W., Shahidi, F. 2013. Inhibition of angiotensin converting enzyme, human LDL cholesterol and DNA oxidation by hydrolysates from blacktip shark gelatin. *LWT - Food Science and Technology*, 51(1): 177-182
- Krinke, G.J. 2000. *The Handbook of Laboratory Animal*. The Laboratory Rat. Midas Printing Ltd., Scotland 349-353.
- Maeno, M., Yamamoto, N., Takano, T. 1996. Identification of an antihypertensive peptide from casein hydrolysate produced by a pro-teinas from *Lactobacillus helveticus* CP790. *J Dairy Sci*, 79(1316-1321).
- Marsden, P.A., Brenner, B.M., Ballermann, B.J., 1990. Mechanism of Angiotensin action on vascular smooth muscle. In. Laragh, H., Brenner B.M. (Eds.), *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York, p.1255.
- Moslehishad M, Ehsani MR, Salami M, Mirdamadi S, Ezzatpanah H, Naslaji AN, Moosavi-Movahedi AA (2013) The comparative assessment of ACE-inhibitory and antioxidant activities of peptide fractions obtained from fermented camel and bovine milk by *Lactobacillus rhamnosus* PTCC 1637. *International Dairy Journal*, 29(2): 82-87
- Nejati, F., Rizzello, CG., Di Cagno, R., Sheikh-Zeinoddin, M., Diviccaro, A., Minervini, F., Gobbetti, M. 2013. Manufacture of a functional fermented milk enriched of Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE)-inhibitory peptides and γ -amino butyric acid (GABA). *LWT - Food Science and Technology*, 51(1): 183-189
- Raharjo, Sapto. 2013. Inhibitor *Angiotensin I-Converting Enzyme* (ACE) Dari *Dipeptide-Enriched A.sativum Extract* sebagai Antihipertensi. Laporan Riset.
- Ried, K., Frank, OR., Stocks, NP. 2010. Aged *A.sativum* extract lowers blood pressure in patients with treated but uncontrolled hypertension: A randomised controlled trial. *Elsevier*;144-150.
- Ried, K., Frank, OR., Stocks, NP. 2013. Aged *A.sativum* extract reduces blood pressure in hypertensives: A dose-response trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(1): 64-70.
- Sani A. 2008. *Hypertension Current Perspective*. Jakarta: Medya Crea; p.11-9.
- Sharifi, AM., Darabi, R., Akbarloo, N. 2003. Investigation of antihypertensive mechanism of *A.sativum* in 2K1C hypertensive rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 86(2-3): 219-224
- Suetsuna, K. 1998. Isolation and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitor dipeptides derived from *Allium sativum* L (*A.sativum*). *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 9(7): 415-419.

- Sustrani, Lanny., Alam, Syamsir., Iwan. 2004. *Hipertensi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Trejo, *et al.* 2017. The Beneficial Effects of Allicin in Chronic KidneyDisease Are Comparable to Losartan. *Int.J.Mol.Sci.* 18: 1-19.
- Tsai CW, Chen HW, Sheen LY, Lii CK. 2012. *A.sativum: Health benefits and actions*. *BioMedicine* (Netherlands), 2(1): 17-29.
- World Health Organization. NCD Global Monitoring Framework; *Ensuring progress on non communicable diseases in countries*. http://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/. Accessed June 25, 2014)
- Zang R, Xu X, Chen T, Li L, Rao P. 2000. "An assay for angiotensin-converting enzyme using capillary zone electrophoresis". *Anal. Biochem.* 280 (2): 286 90.